

#12  
718/02  
82

Jc955 U.S. PTO  
10/002326  
12/05/01



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 100 60 807.8

**Anmeldetag:** 07. Dezember 2000

**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Ortho, ortho-substituierte stickstoffhaltige  
Bisarylverbindungen, Verfahren zu ihrer  
Herstellung, ihre Verwendung als Medikament  
sowie sie enthaltende pharmazeutische  
Zubereitungen

**IPC:** C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

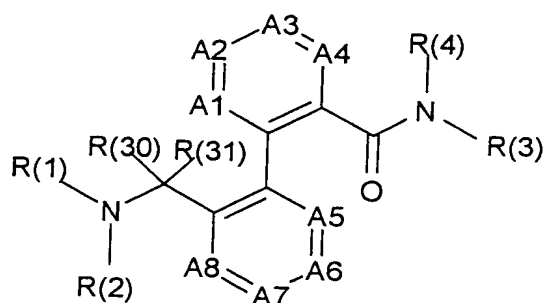
München, den 17. Mai 2001  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Weihmayr

Ortho, ortho-substituierte stickstoffhaltige Bisarylverbindungen, Verfahren zu ihrer  
5 Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende  
pharmazeutische Zubereitungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ortho, ortho-substituierte stickstoffhaltige  
Bisarylverbindungen der Formel I,

10



worin bedeuten:

15 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder  
CR(5), wobei mindestens eine dieser Gruppen Stickstoff bedeutet und  
mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13);  
R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

20

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO<sub>2</sub>Me  
bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5,  
6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F,  
CHF<sub>2</sub>, OR(15), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl,  
25 Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6,  
7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

20 R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy

mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

oder

15 R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) COOH, CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH<sub>2</sub>OH;

20 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-CF<sub>3</sub> oder C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>- Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

30 w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

oder

R(3) und R(4)

5 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder  
10 Methylsulfonylamino, wobei für den Fall, dass mehrere Reste A1 bis A8 die Bedeutung CR(5) haben, die Reste R(5) unabhängig voneinander definiert sind.



R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

15 oder

R(30) und R(31)

gemeinsam Sauerstoff oder eine Kette von 2 Methylengruppen sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine dieser  
Gruppen Stickstoff bedeutet und mindestens 4 dieser Gruppen CH  
bedeuten;



25 R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13)  
R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4;

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

30 R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

20 R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy

mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

oder

15 R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH<sub>2</sub>OH;

20 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-CF<sub>3</sub> oder C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>- Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

30 w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>,  
COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4  
C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder  
5 Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;  
oder

R(30) und R(31)

10 oder eine Kette von 2 Methylengruppen  
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.



Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen A1, A2, A3, A4, A5,  
A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei

15 mindestens eine und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und  
mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

20 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine  
und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4  
dieser Gruppen CH bedeuten;



R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

25 C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7,  
8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(15), Phenyl, Naphthyl,

30 Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat  
mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl  
und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind



oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten  
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br,  
I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe,  
NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy  
mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,  
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit  
3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das  
unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3  
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2,  
3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-  
Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl  
und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff

R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben  
definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH<sub>2</sub>OH;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-  
CF<sub>3</sub> oder C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>- Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder  
substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt  
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>,  
NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl  
mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder  
4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,  
Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

5 R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>,  
COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4  
C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder  
Methylsulfonylamino;

10 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;

 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der

15 bedeuten:


A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine  
und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4  
dieser Gruppen CH bedeuten;

20 R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

 x 0, 1, 2, 3 oder 4;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7,  
25 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl,  
Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3,  
4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl  
und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind  
30 oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten  
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br,  
I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe,  
NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy

mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,  
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder Methyl;

5 R(3)  $C_yH_{2y}-R(16)$ ;

y 0, 1, 2, 3 oder 4;

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, C-Atomen,  $CF_3$ , OR(17),  $SO_2Me$ , Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOMe$ ,  $CONH_2$ ,  $COMe$ ,  $NH_2$ , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  $CF_3$ , Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl;

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOMe$ ,  $CONH_2$ ,  $COMe$ ,  $NH_2$ , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

30 R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOMe$ ,  $CONH_2$ ,  $COMe$ ,  $NH_2$ , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder

Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;  
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze

5

Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen A4 Stickstoff bedeutet und A1, A2, A3, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander CH oder CR(5), wobei mindestens 5 dieser Gruppen CH bedeuten; sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

10

Besonders speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

15

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe

20

bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(13) Wasserstoff;



R(2) Wasserstoff;

R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

25

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl, oder Pyridyl

wobei Phenyl, und Pyridyl unsubstituiert sind oder

substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der

30

Gruppe bestehend aus F, Cl CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atome;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl; sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Ganz besonders speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

R(1) C(O)OR(9) oder COR(11);

10 R(9) und R(11)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl;

wobei Phenyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 c-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(2) Wasserstoff;

20 R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF<sub>3</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

30

R(30) und R(31)

Wasserstoff;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind bisher nicht bekannt.

Sie wirken auf den sogenannten Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als „ultra-rapidly activating delayed rectifier“ bezeichneten Kaliumstrom im humanen Herzvorhof. Die Verbindungen sind deshalb ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhof-Flimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhof-Flattern (atriales Flattern).

Vorhof-Flimmern (AF) und Vorhof-Flattern sind die häufigsten anhaltenden Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmenden Alter und führt häufig zu fatalen Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Gehirnschlag. AF betrifft ca. 1 Millionen Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000 Schlaganfällen jedes Jahr in den USA. Die zur Zeit gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I und III reduzieren die Wiederauftrettsrate von AF, finden aber wegen ihrer potentiellen proarrhythmischen Nebenwirkungen nur eingeschränkte Anwendung. Deshalb besteht eine hohe medizinische Notwendigkeit für die Entwicklung besserer Medikamente zur Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 - 1106; „Newer developments in the management of atrial fibrillation“).

Es wurde gezeigt, dass den meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte „Reentry“ Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung des Aktionspotentials ist ein anerkannter Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden bzw. deren Entstehen zu verhindern (T.J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 140; „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action“). Die Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender  $K^+$ -Ströme, die über verschiedene  $K^+$ -Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten „delayed rectifier“  $I_K$  zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht:  $I_{Kf}$ ,  $I_{Ks}$  und  $I_{Kur}$ .

Die meisten bekannten Klasse III- Antiarrhythmika (z.B. Dofetilide, E4031 und d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden Kaliumkanal  $IK_r$ , der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikel als auch im Vorhof nachweisen lässt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Verbindungen bei geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B - 49B; „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy“). Neben diesem hohen, zum Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die  $IK_r$ -Blocker ein Nachlassen der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt („negative use-dependence“).

Während einige dieser Nachteile durch Blocker der langsam aktivierenden Komponente ( $IK_s$ ) möglicherweise überwunden werden können, wurde deren Wirksamkeit bisher nicht bewiesen, da keine klinischen Untersuchungen mit  $IK_s$ -Kanalblockern bekannt sind.

Die „besonders schnell“ aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier  $IK_{ur}$  (= ultra-rapidly activating delayed rectifier), die dem  $Kv1.5$ -Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im menschlichen Vorhof. Eine Inhibierung des  $IK_{ur}$  Kaliumauswärtsstroms stellt somit im Vergleich zur Inhibierung von  $IK_r$  bzw.  $IK_s$  eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw. Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar. Mathematische Modelle des menschlichen Aktionspotentials legen nahe, dass der positive Effekt einer Blockade des  $IK_{ur}$  gerade unter den pathologischen Bedingungen einer chronischen atrialen Fibrillation besonders ausgeprägt sein sollte (M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477 - 489: „Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model“).

Im Gegensatz zu  $IK_T$  und  $IK_S$ , die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt der  $IK_{UR}$  zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde ist bei Inhibierung des  $IK_{UR}$ -Stroms im Gegensatz zur Blockade von  $IK_T$  oder  $IK_S$  das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den Ventrikel von vornherein ausgeschlossen. (Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061 - 1076: „Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes“; G.-R. Li et al, Circ. Res. 78, 1996, 689 - 696: „Evidence for Two Components of Delayed Rectifier  $K^+$ -Current in Human Ventricular Myocytes“; G. J. Amos et al, J. Physiol. 491, 1996, 31 - 50: „Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes“).

Antiarrhythmika, die über eine selektive Blockade des  $IK_{UR}$ -Stroms bzw. Kv1.5-Kanals wirken, sind auf dem Markt bisher jedoch nicht verfügbar. Für zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe (z.B. Tedisamil, Bupivacaine oder Sertindole) wurde zwar eine blockierende Wirkung auf den Kv1.5-Kanal beschrieben, doch stellt die Kv1.5-Blockade hier jeweils nur eine Nebenwirkung neben anderen Hauptwirkungen der Substanzen dar.

In WO 98 04 521 und WO 9937607 werden Aminoindane und Aminotetrahydronaphtaline als Kaliumkanalblocker beansprucht, die den Kv1.5-Kanal blockieren. Ebenfalls als Kv1.5-Blocker werden strukturell verwandte Aminochromane in WO 0012077 beansprucht. In der Anmeldung WO 9992891 werden Thiazolidinone beansprucht die ebenfalls den Kaliumkanal blockieren. In den Anmeldungen WO 98 18 475 und WO 98 18 476 wird die Verwendung verschiedener Pyridazinone und Phosphinoxide als Antiarrhythmika beansprucht, die über eine Blockade des  $IK_{UR}$  wirken sollen. Die gleichen Verbindungen wurden ursprünglich jedoch auch als Immunsuppressiva beschrieben (WO 96 25 936). Die in diesen genannten Anmeldungen beschriebenen Verbindungen sind strukturell völlig andersartig als die erfindungsgemäßen Verbindungen dieser Anmeldung. Von allen in den oben genannten Anmeldungen beanspruchten Verbindungen sind uns keine klinischen Daten bekannt.



Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die hier beschriebenen ortho, ortho- substituierten stickstoffhaltigen Bisarylverbindungen potente Blocker des humanen Kv1.5-Kanals sind. Sie können deshalb verwendet werden als neuartige

- 5 Antiarrhythmika mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, z. B. Vorhof-Flimmern oder Vorhof-Flattern.

Die Verbindungen können eingesetzt werden zur Terminierung von bestehendem Vorhof-Flimmern oder -Flattern zur Wiedererlangung des Sinus-Rhythmus

- 10 (Kardioversion). Darüber hinaus reduzieren die Substanzen die Anfälligkeit zur Entstehung neuer Flimmer-Ereignisse (Erhalt des Sinus-Rhythmus, Prophylaxe).



Die erfindungsgemässen Verbindungen sind bisher nicht bekannt.

- 15 Alkylreste und Alkylenreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln  $C_xH_{2x}$ ,  $C_yH_{2y}$ ,  $C_zH_{2z}$ ,  $C_vH_{2v}$  und  $C_wH_{2w}$ .

Alkylreste und Alkylenreste können auch geradkettig oder verzweigt sein, wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, z. B. in einem Alkoxyrest oder in einem fluorierten Alkylrest. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-

- 20 Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, z. B.



- 25 Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 2,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,1-Butylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, 1,6-Hexylen, usw. sind Beispiele für Alkylenreste.

Cycloalkylreste können ebenfalls verzweigt sein. Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis 11 C-Atomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Methylcyclopropyl, 2-

- 30 Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, 2-Methylcyclobutyl, 3-Methylcyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methylcyclohexyl, 3-Methylcyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Menthyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl usw.

Als N-haltige Heteroaromaten mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen gelten insbesondere 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazyl. Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Besonders bevorzugt sind die N- haltigen Heterocyclen Pyrrolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position, trisubstituierte in der 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- oder 3,4,5-Position.

Entsprechendes gilt sinngemäß analog auch für die N- haltigen Heteroaromaten, den Thiophen- oder den Furylrest.

Bei Di- bzw. Trisubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Wenn R(3) und R(4) gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen bedeuten, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH- etc. ersetzt sein kann, dann bilden diese Reste zusammen mit dem Stickstoffatom der Formel I einen 5 oder 6 gliedrigen Stickstoffheterocyclus, wie z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin etc.

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyclen, so gehören auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen, z. B. eine oder mehrere COOH-Gruppen, tragen, beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, oder als Ammoniumsalze, z. B. als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, d. h. protonierbare, Gruppen tragen oder einen oder mehrere basische heterocyclische Ringe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze, sogenannte Betaine, zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder auch durch Anionenaustausch aus anderen Salzen.

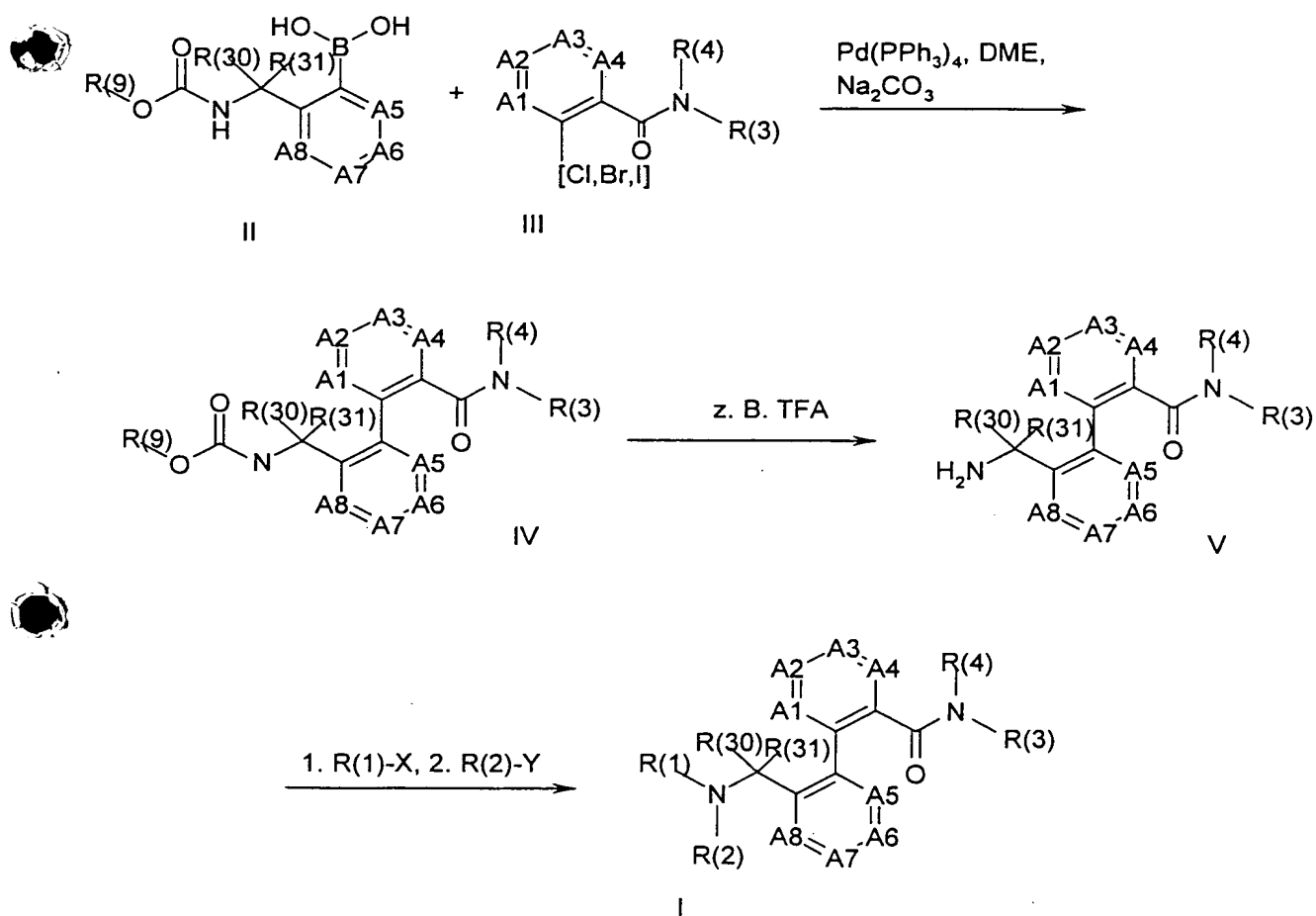
Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. gehören also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese

erfolgen. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfasst die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I sind durch unterschiedliche chemische Verfahren

- 5 herstellbar, die ebenfalls zu der vorliegenden Erfindung gehören. Einige typische Wege sind in den unten als Schemata 1 bis 4 bezeichneten Reaktionssequenzen skizziert. A1 bis A8 sowie die Reste R(1) bis R(4), R(30) und R(31) sind jeweils wie oben angegeben definiert, sofern nachfolgend nicht etwas anderes angegeben ist.

- 10 So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel I gemäß Schema 1 (Methode A) oder Schema 2 (Methode B).



Schema 1

- 15 Bisaryle der Formel IV bei denen mindestens eines der Ringatome A<sub>1</sub> bis A<sub>8</sub> Stickstoff ist können durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung (die z. B. in

Gegenwart von  $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)]_4$  als Katalysator, Natriumcarbonat als Base und 1,2-Dimethoxyethan als Lösungsmittel durchgeführt werden kann) eines aromatischen Halogenids der Formel III mit einer aromatischen Boronsäure der Formel II dargestellt werden. Wenn R(9) für einen leicht abspaltbaren Rest, wie z. B. tert.-

- 5 Butyl oder Benzyl steht, können Verbindungen Formel V erhalten werden, die dann durch Umsetzung mit Reagenzien R(1)-X und/oder R(2)-Y in Verbindungen der Formel I umgesetzt werden können.

Die Umsetzungen der Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel R(1)-X entsprechen der bekannten Umwandlung eines Amins in ein

- 10 Carbonsäureamid-, Sulfonsäureamid-, Carbamat-, Harnstoff- oder Thioharnstoffderivat. Der Rest X steht hierbei für eine geeignete nucleofuge Abgangsgruppe, wie z.B. F, Cl, Br, Imidazol, O-Succinimid etc.

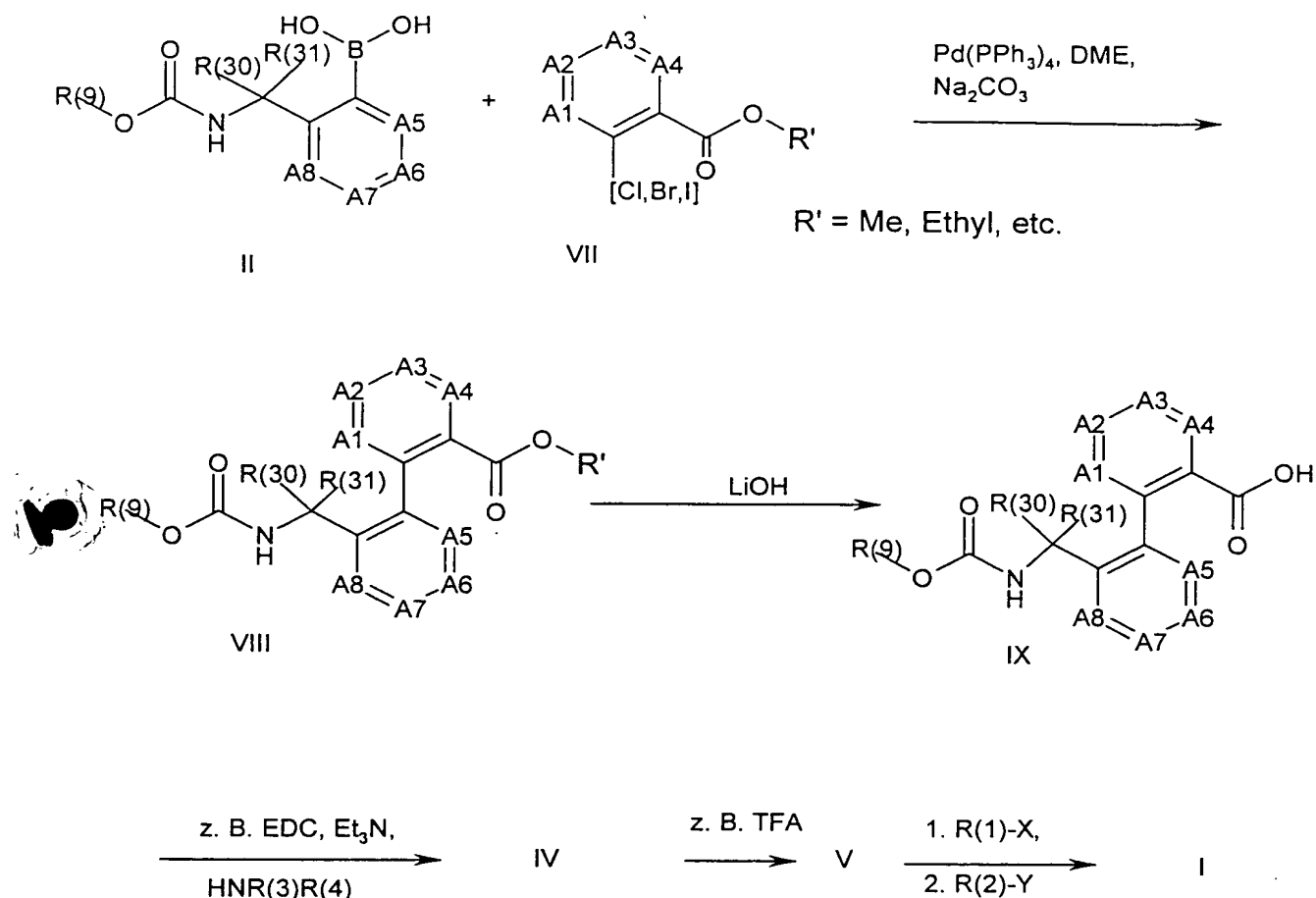


- 15 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen R(1) C(O)OR(9) bedeutet, also Carbamaten, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor oder O-Succinimid steht, also Chloroformiate oder Succinimidocarbonate.

- 20 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen R(1) SO<sub>2</sub>R(10) bedeutet, also Sulfonamiden, werden in der Regel Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor steht, also Sulfonsäurechloride.

- 25 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen R(1) COR(11) bedeutet, also Carbonsäureamiden, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor, Imidazol oder Acetoxy steht, also Carbonsäurechloride, Carbonsäureimidazole oder gemischte Anhydride. Es können aber auch die freien Säuren der Formel R(1)-OH in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel wie Carbodiimiden oder TFFH verwendet werden.

- 30 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel in denen R(1) CONR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13) bedeutet, also Harnstoffen oder Thioharnstoffen, können anstelle der Verbindungen der Formel R(1)-X auch Verbindungen der Formel R(12)N(=C=O), bzw. R(12)N(=C=S), also Isocyanate oder Thioisocyanate verwendet werden.



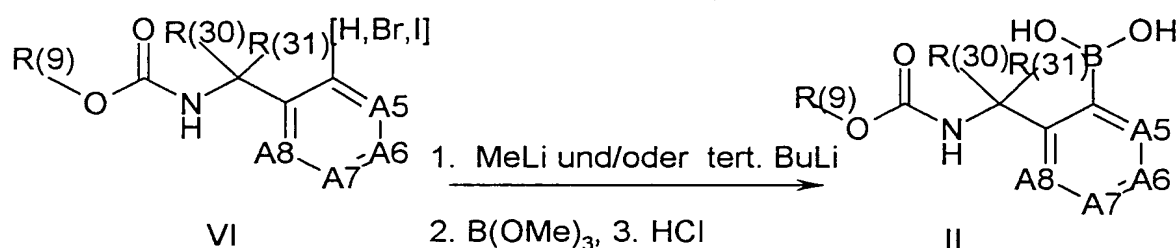
Schema 2



Bisaryle der Formel VIII bei denen mindestens eines der Ringatome A Stickstoff ist können durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung eines aromatischen Bromids oder Iodids der Formel VII mit einer aromatischen Boronsäure der Formel II dargestellt werden. Hydrolyse des Esters mit  $\text{LiOH}$  ergibt die freien Säuren der Formel IX die durch Kupplung mit Aminen  $\text{NHR(3)R(4)}$  in die Bisaryle der Formel IV überführt werden können. Wie in Schema 1 beschrieben liefert Abspaltung der labilen Gruppe  $\text{R(9)}$  Verbindungen der Formel V, die weiter in Verbindungen der Formel I umgesetzt werden können.

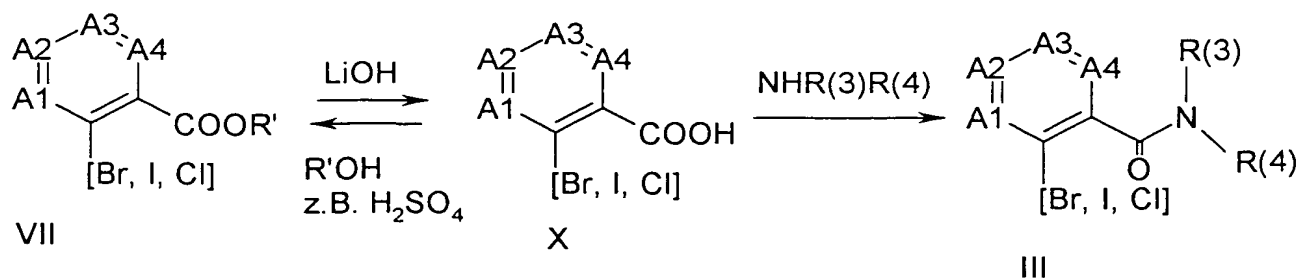
Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln IX mit Aminen der

- Formel HNR(3)R(4) entsprechen der bekannten Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Carbonsäureamid. Zur Durchführung dieser Reaktionen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben worden. Besonders vorteilhaft können sie durch Aktivierung der Carbonsäure, z.B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDC) gegebenenfalls unter Zusatz von Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder Dimethylaminopyridin (DMAP). Es können aber auch zunächst nach bekannten Methoden reaktive Säurederivate synthetisiert werden, z.B. Säurechloride durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel IX oder mit anorganischen Säurehalogeniden, wie z.B.  $\text{SOCl}_2$ , oder
- 10 Säureimidazole durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol, die dann anschließend, gegebenenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase, mit den Aminen der Formel HNR(3)R(4) umgesetzt werden.




Schema 3


- 15 Die in Methode A und B benötigten aromatischen Boronsäuren der Formel II können aus den Aromaten oder aromatischen Halogeniden der Formel VI durch Ortholithiierung bzw. Halogen-Metallaustausch gefolgt von Umsetzung mit Borsäuretrimethylester (oder anderer Borsäuretriestere) und anschließende saure
- 20 Hydrolyse synthetisiert werden.



Schema 4

Die in Methode B eingesetzten Halogenide der Formel VII sind nach literatur-  
 bekannten Vorschriften synthetisierbar bzw. leicht durch gängige Veresterungs-  
 methoden aus den literaturbekannten Säuren der Formel X erhältlich. Die in  
 5 Methode A eingesetzten aromatischen ortho-Halogenamide der Formel III sind  
 gemäss Schema 4 aus den Estern der Formel VII nach Hydrolyse zu den Säuren X  
 durch Kupplung mit Aminen  $\text{NHR}(3)\text{R}(4)$  erhältlich. Die Knüpfung der Amidbindung  
 kann auf den oben für die Umsetzung von Verbindungen der Formel IX nach IV  
 10 beschriebenen Wegen erfolgen.

Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten Reaktions-  
 schritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche  
 Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer  
 15 Schutzgruppe für in Betracht kommende funktionelle Gruppen und die Verfahren zu  
 ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können  
 gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch  
 20 verträglichen Salze können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am  
 Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form  
 von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der  
 vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre  
 physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung  
 in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre  
 Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür und von Medikamenten mit  
 $\text{K}^+$ -Kanal-blockierender Wirkung. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden  
 Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine  
 wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines  
 30 physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch  
 einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen  
 Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der  
 Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die  
 Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise



erfolgen. Dazu werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Arzneimittel, die erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall, z. B. dem jeweiligen Erscheinungsbild der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiemittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I können zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwirkstoffen kombiniert werden. So sind in der Behandlung von Herz-Kreislauserkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-kreislaufaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-Kreislauserkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner kommen beispielsweise andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III-Antiarrhythmika, in Frage, wie beispielsweise  $IK_S$ - oder  $IK_F$ -Kanalblocker, z.B. Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE-Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril), Angiotensin-Antagonisten,  $K^+$ -Kanalaktivatoren, sowie alpha- und beta-Rezeptorenblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende Verbindungen, sowie  $Na^+/H^+$ -Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten, Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie z. B.

Digitalisglykoside, oder Diuretika.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten

- 5 Verdünnungsmittel, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl
- 10 als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wässrige oder alkoholische
- 15 B. Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.


Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion

- 20 gebracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole,
- 25 z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der

- 30 Wirkstoffe der Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den

Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

- Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I bzw. der
- 5 physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Wirkstärke und Wirkdauer der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht,
- 10 Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder prophylaktisch therapiert wird. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Verabreichung an einem
-  etwa 75 kg schweren Patienten 0.001 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0.01 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht.
- 15 Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, z. B. zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, z. B. durch eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

20

## Experimenteller Teil

### Liste der Abkürzungen

	Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
	CDI	Carbonyldiimidazol
	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
30	DMF	N,N-Dimethylformamid
	DME	1,2-Dimethoxyethan
	EDC	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid
	Eq.	Moläquivalent
	HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol

- Me Methyl  
 MeLi Methyllithium (in Hexan)  
 BuLi Butyllithium (in Pentan)  
 RT Raumtemperatur
- 5 RP-HPLC Umkehrphasen-Hochleistungschromatographie  
 THF Tetrahydrofuran  
 TFFH Tetramethylfluoroamindiniumhexafluorophosphat  
 TFA Trifluoressigsäure

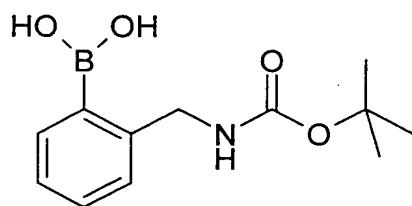
10

### Synthese der Boronsäuren der Formel II

Die Boronsäuren wurden gemäss Schema 3 synthetisiert - ihre Synthese wird anhand mehrer Verbindungen demonstriert:

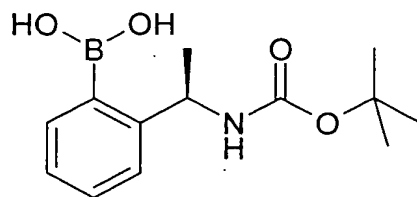
15

### 2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylboronsäure (Verbindung 1)



- 20 N-Boc-2-Brombenzylamin (5.72 g, 20 mmol) wurde in THF unter Argon gelöst, auf -78°C gekühlt, mit 13.75 ml MeLi (1.6 M in Hexan, 22 mmol) versetzt, nach 1 h mit 28 ml (1.5 M in Pentan, 42 mmol) tert. BuLi versetzt und nach einer weiteren Stunde bei -78°C erfolgte Zugabe von Borsäuretrimethylester (9.0 ml, 80 mmol). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit verdünnter Salzsäure bis pH6 versetzt,
- 25 mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Man erhielt 5.1 g (100%) eines hellgelben festen Schaumes. MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt): m/z = 308 (M + 57), 252 (M + 1).

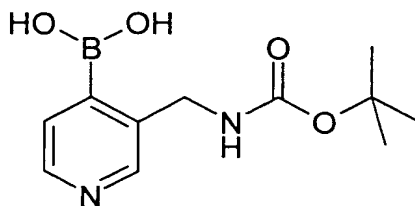
## (R)-2-(1-tert-Butoxycarbonylaminoethyl)-phenylboronsäure (Verbindung 2)



- 5 2.2 g (10 mmol) N-Boc-(R)-Phenethylamin wurden in 50 ml wasserfreiem THF gelöst, auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit 14 ml (1.5 M Lösung in Pentan, 21 mmol) tert. Butyllithium versetzt. Während 2 h wurde auf  $-20^{\circ}\text{C}$  erwärmt, anschliessend 4.5 ml (40 mmol) Borsäuretrimethylester zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt, mit 10% HCl bis auf pH 6 angesäuert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 2.0 g (75%) eines hellgelben festen Schaumes der ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt):  $m/z = 322$  ( $M + 57$ ),  $266$  ( $M + 1$ ).

15

## 3-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-pyridin-4-boronsäure (Verbindung 3)



20

- 5.5 g (26.4 mmol) N-Boc-3-Aminomethylpyridin wurden in THF gelöst, auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt, mit 37 ml tert. BuLi (1.5 M in Pentan, 55.5 mmol) versetzt und die tiefgrüne Mischung langsam bis auf  $-20^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach Zugabe von Borsäuretrimethylester (12 ml, 105.6 mmol) wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von verdünnter Salzsäure bis pH 6 wurde die Lösung am Rotationsverdampfer konzentriert und mit Chloroform /Isopropanol (3/1) extrahiert. Die

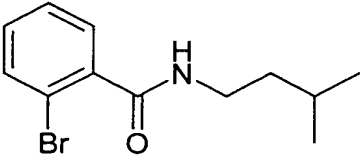
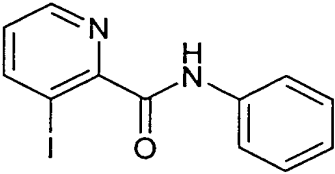
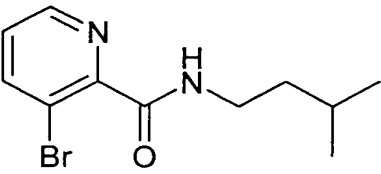
organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Man erhielt 4.3 g (65%) eines orangen Feststoffs der ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt):  $m/z = 309$  ( $M + 57$ ).

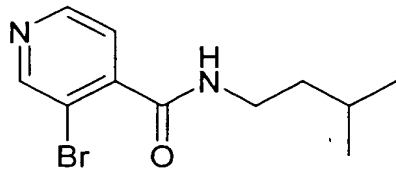
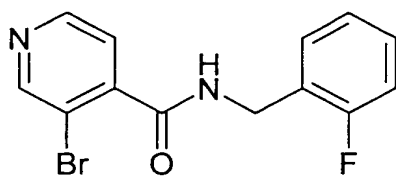
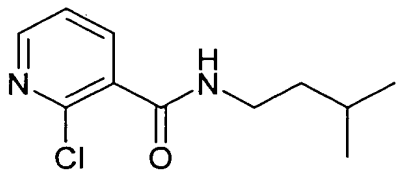
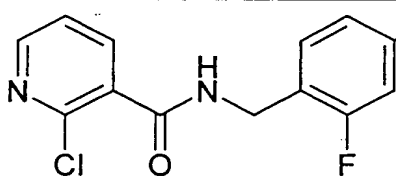
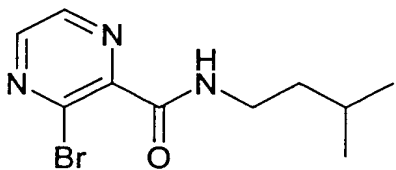
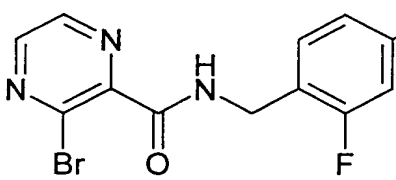
## 5 Synthese aromatischer Halogenide der Formeln III und VII

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Verbindungen der Formel VII mit Thionylchlorid:

- 2.5 mmol Säure der Formel X werden mit 3 ml Thionylchlorid 4 h zum Rückfluss erhitzt und anschliessend eingengt. Das rohe Reaktionsprodukt wird zweimal mit Toluol koevaporiert, in 12.5 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 3 mmol des Amins  $NHR(3)R(4)$  und 5.5 mmol Triethylamin versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, mit  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Man erhält 1.5 bis 2.5 mmol des gewünschten Amids III das ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.

Amide III gemäss allgemeiner Arbeitsvorschrift

Verbindung	Struktur	Masse (ES+) : $m/z =$
4		(Cl+) : 270 ( $M+1$ )
5		325 ( $M+1$ )
6		271 ( $M+1$ )

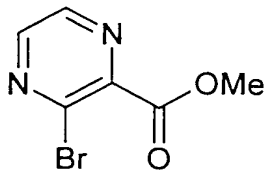
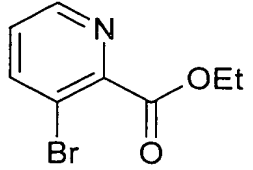
7		271 (M+1)
8		327 (M+1)
9		227 (M+1)
10		283 (M+1)
11		272 (M+1), 228 (M-43)
12		328 (M+1), 284 (M-43)

Die Ester VII wurden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert, teilweise aus den Säuren X durch Veresterung nach laborüblichen Verfahren hergestellt.

5

#### Esterhalogenide VII

Verbindung	Struktur	Masse (ES <sup>+</sup> ): m/z =
13	2-Brombenzoesäure-	kommerziell erhältlich

	methylester	
14		217 (M+1)
14		244 (M+1)

Aufbau der Biaryle durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung zu den Verbindungen der Formeln IV (Schema 1) und VIII (Schema 2)

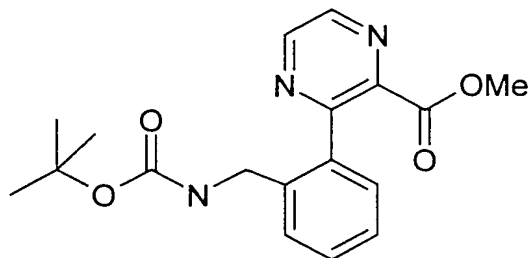
Allgemeine Arbeitsvorschrift:

- 10 Zu mit Argon begastem 1,2-Dimethoxyethan (10 ml/ mmol Bromid III oder VII) wurden 0.05 eq. Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 1 eq. des entsprechenden Bromids III oder VII zugegeben. Nach 10 min wurde 1.5 eq. der entsprechenden Boronsäure zugesetzt und zuletzt 2 eq. einer 2 molaren Natriumcarbonatlösung. Es wurde 18h zum Rückfluss unter Argon erhitzt, abgekühlt und mit Methylenchlorid verdünnt. Die Mischung wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und chromatographisch gereinigt. Bei der Reinigung per RP-HPLC wurden basische
- 15 Verbindungen als Trifluoracetate isoliert.

Bisaryle der Formel VIII



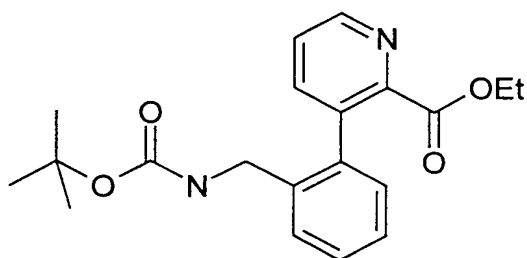
3-[2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-pyrazin-2-carbonsäure-methylester  
(Verbindung 15)



- 5 107 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden mit Argon begast, 597 mg (0.51 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 2.24 g (10.3 mmol) 3-Brompyrazin-2-carbonsäuremethylester zugegeben. Nach 10 min wurden 3.9 g (15.45 mmol) 2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylboronsäure und zuletzt 10.7 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde unter Argon 18 h zum Rückfluss erhitzt, nach dem
- 10 Abkühlen mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, eingengt und chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 661 mg (19%) eines zähen Öls. MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 344 (M + 1), 288 (M - 55). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 – 7.14 (4H, m), 5.11 (1H, br s), 4.22 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.79 (3H, s), 1.38 (9H, s).

15

3-[2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-2-carbonsäure-ethylester  
(Verbindung 16)

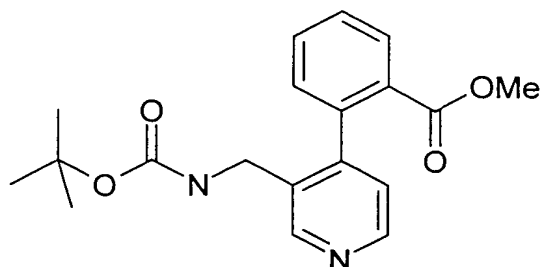


- 20 150 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden mit Argon begast, 874 mg (0.75 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 3.45 g (15 mmol) 3-Brompyridin-2-carbonsäureethylester zugegeben. Nach 10 min wurden 5.53 g (22.5 mmol) 2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylboronsäure und zuletzt 15 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde unter Argon 18 h zum Rückfluss erhitzt, nach dem
- 25 Abkühlen mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische

Phase wurde getrocknet, eingengt und chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 3.4 g (66%) eines zähen Öls. MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 357 (M + 1).

2-[3-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyridin-4-yl]-benzoesäuremethylester

5 (Verbindung 17)

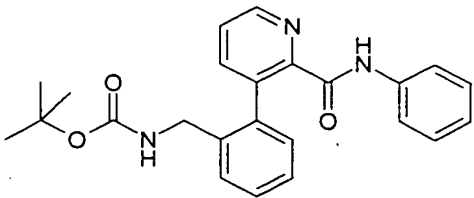
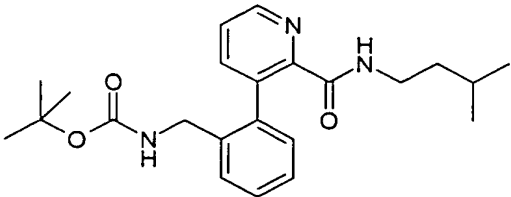
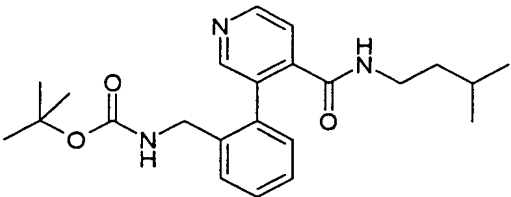
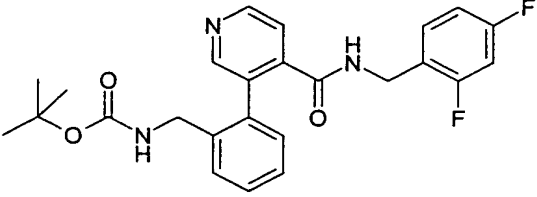
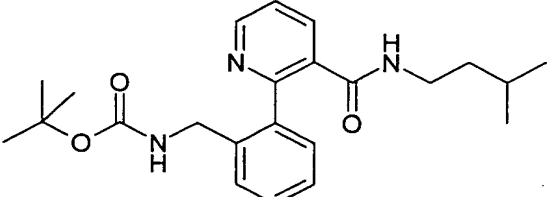
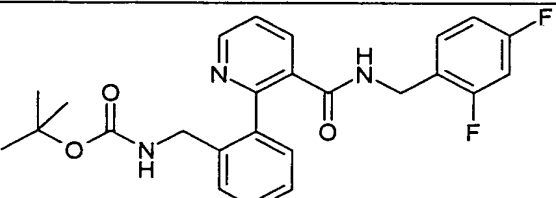
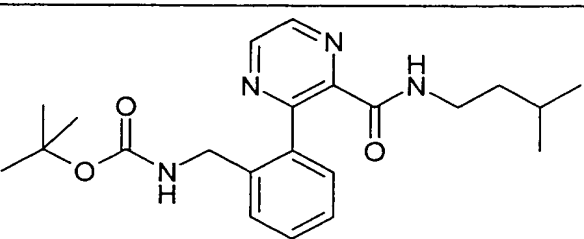


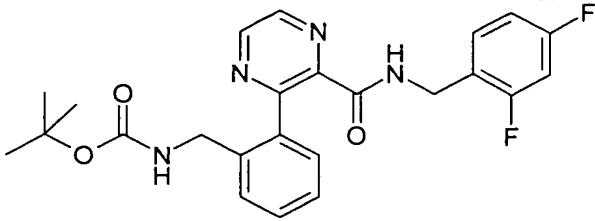
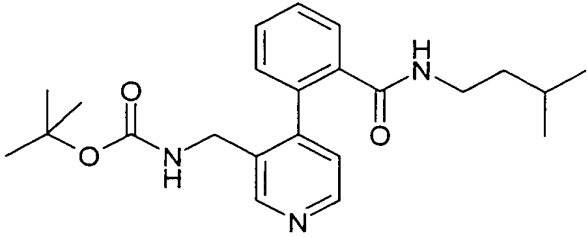
- 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden mit Argon begast, mit 230 mg (0.2 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 0.86 g (4 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester zugegeben. Nach 10 min wurden 1.51 g (6 mmol) 3-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyridin-4-boronsäure und zuletzt 4 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde unter Argon 13 h zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, eingengt und chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 1.15 g (84%) eines zähen hellgelben Öls. MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 343 (M + 1). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.65 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.70 – 7.43 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.81 (1H, br s, NH), 4.20 (1H, dd, J = 14.7, 5.5 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 14.7, 5.5 Hz), 3.69 (3H, s, Me), 1.38 (9H, s).

Bisaryle der Formel IV (nach Methode A)

Entsprechend der oben angeführten allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden folgende Beispiele synthetisiert:

Beispiel	Struktur	Masse (ES <sup>+</sup> ) : m/z =

1		404 (M+1), 348 (M-55), 304 (M-99)
2		432 (M+1)
3		397 (M+1)
4		454 (M+1)
5		397 (M+1)
6		454 (M+1)
7		399 (M+1), 299 (M-99)

8		455 (M+1)
9		398 (M+1)



Hydrolyse der Biaryle VIII zu den Säuren der Formel IX (Schema 2)

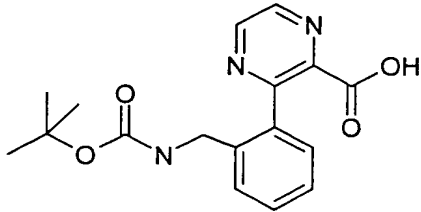
5 Allgemeine Arbeitsvorschrift:

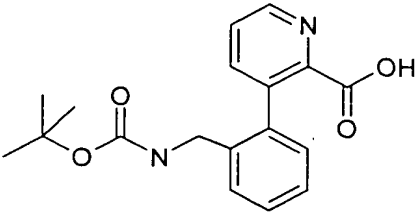
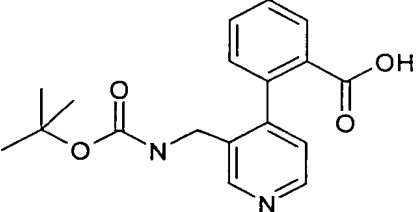
1 eq. des Esters VIII wurde in Methanol/THF (3/1, 5 ml/mmol) gelöst und mit 2 eq. einer 1 molaren Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mit KHSO<sub>4</sub>-Lösung auf pH3 eingestellt. Es wurde mehrfach mit Dichlormethan

10 extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingengt.

Entsprechend dieser Vorschrift wurden mehrere Beispiele dargestellt:



Verbindung	Struktur	Masse (ES+) : m/z =
18		330 ( M+1), 274 (M-55)

19		329 (M+1), 273 (M-55)
20		329 (M+1) ES-: 327 (M-1)

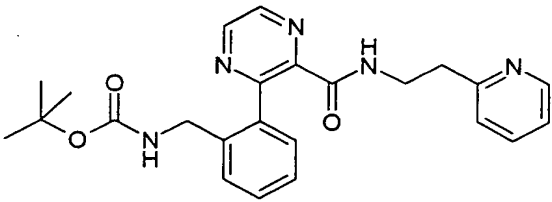
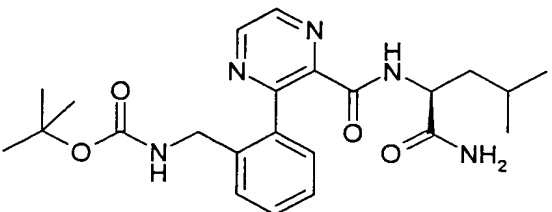
Synthese der Amide IV durch Amidkupplung mit den Säuren IX (Schema 2)

#### 5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Amidkupplung

1 eq. Säure IX wird in Dichlormethan (20 ml/mmol) gelöst und mit 2 eq. Triethylamin, 1.2 eq. EDC, 0.2 eq. DMAP und 1.2 eq. des entsprechenden Amins NH(R3)(R4) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser gewaschen und per RP-HPLC gereinigt. Basische Verbindungen wurden

10 als Trifluoracetate isoliert.

Entsprechend dieser Vorschrift wurden folgende Beispiele synthetisiert:

Beispiel	Struktur	Masse (ES+) : m/z =
10		482 (M+1)
11		442 (M+1)

12		435 (M+1), 379 (M-55), 335 (M-99)
13		433 (M+1)
14		419 (M+1)
15		382 (M+1)
16		386 (M+1)
17		386 (M+1)

### Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zu den Aminen V (Schema 1 und 2)

## 5 Allgemeine Arbeitsvorschrift

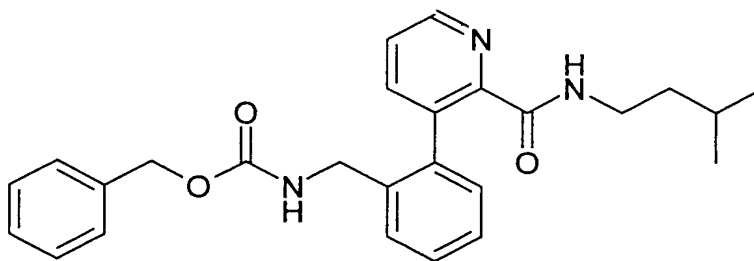
1 eq. der N-Boc-Verbindung wird in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (3/1, 10 ml/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschliessend wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Toluol koevaporiert. Die Amine V werden ohne weitere Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet. Alle Verbindungen wurden durch Massenspektrometrie charakterisiert.

Umsetzung der Amine V mit verschiedenen Reagenzien zu den Zielverbindungen I

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung zu Carbamaten der Formel I

10 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst und mit 1.2 eq (2.2 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Triethylamin und 1.2 eq. des Succinimidylcarbonats (oder wahlweise des entsprechenden Chloroformiats) versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

Beispiel 18: {2-[2-(3-Methylbutylcarbamoyl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-carbaminsäurebenzylester



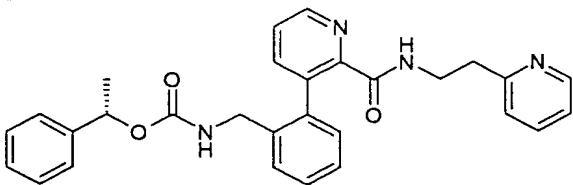
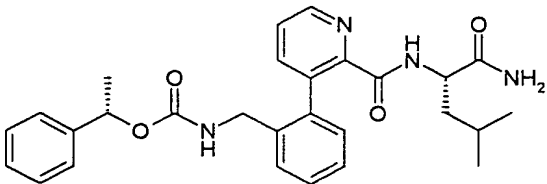
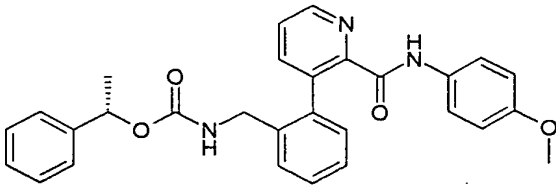
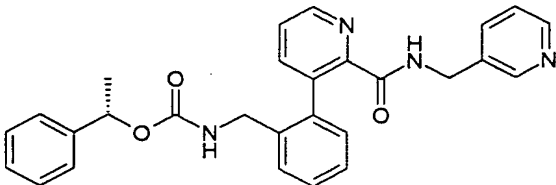
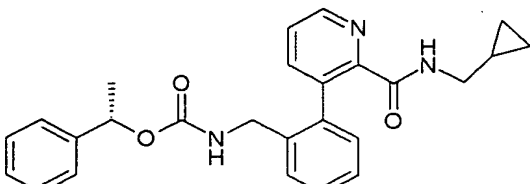
20 46 mg (0.15 mmol) 3-(2-Aminomethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonsäure (3-methyl-butyl)-amid wurden in 3 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 17 mg (0.17 mmol) Triethylamin und 41 mg (0.17 mmol) Benzyloxycarbonyloxysuccinimid versetzt. Nach 18 h Reaktionszeit wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Nach der Reinigung per RP-HPLC erhielt man 60 mg (73%) einer farblosen Substanz in Form ihres Trifluoracetates.

MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 432 (M + 1).

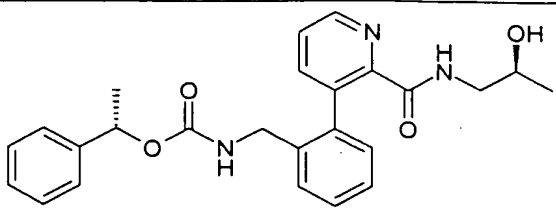
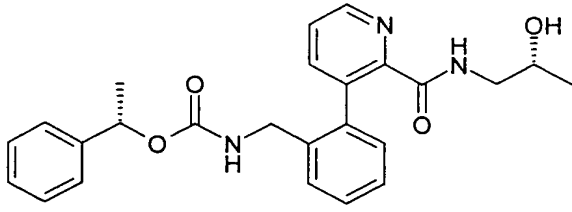
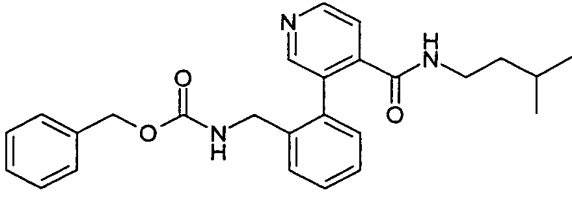
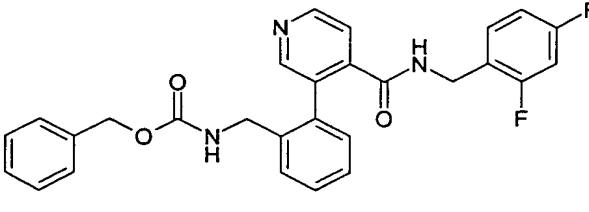
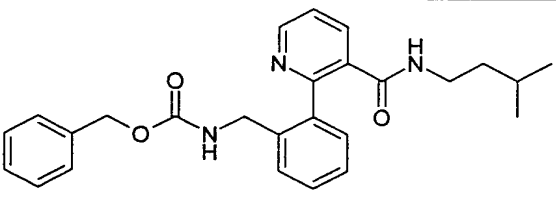
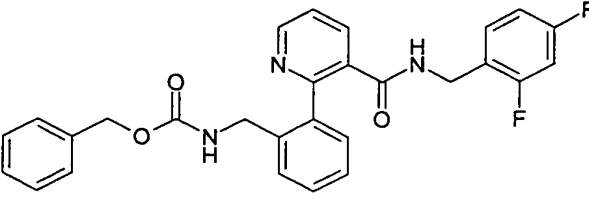
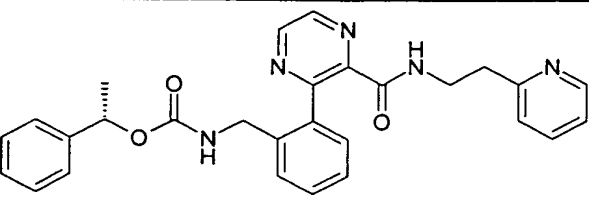
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.57 (1H, dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz), 7.96 (1H, br s), 7.60 (1H, d,  $J$  = 7.7 Hz), 7.47 – 7.26 (9H, m), 7.02 (1H, m), 5.73 (1H, br s), 4.98 (2H, s), 4.27 (1H, dd,  $J$  = 14.0, 6.6), 3.98 (1H, dd,  $J$  = 14.0, 3.7 Hz), 3.27 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.40 (1H, m), 0.86 (6H, d,  $J$  = 6.6 Hz).

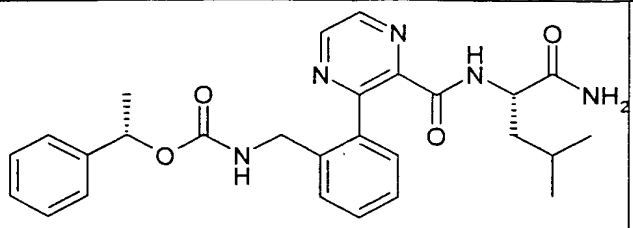
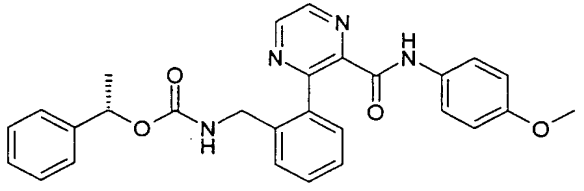
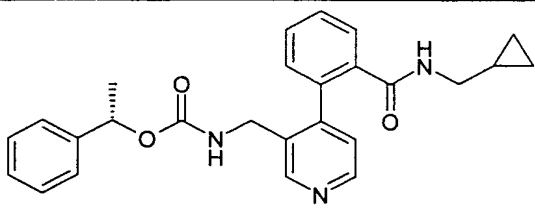
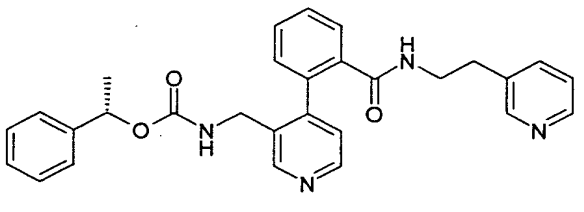
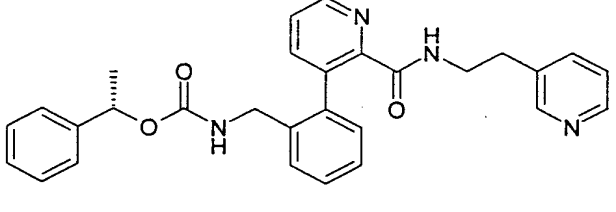
5

Weitere Beispiele, die entsprechend der Arbeitsvorschrift dargestellt wurden:

Beispiel	Struktur	Masse (ES+) : $m/z$ =
19		481 (M+1)
20		489 (M+1)
21		482 (M+1)
22		465 (M+1)
23		430 (M+1)



24		430 (M+1)
25		430 (M+1)
26		432 (M+1)
27		502 (M+1)
28		432 (M+1)
29		488 (M+1)
30		482 (M+1)

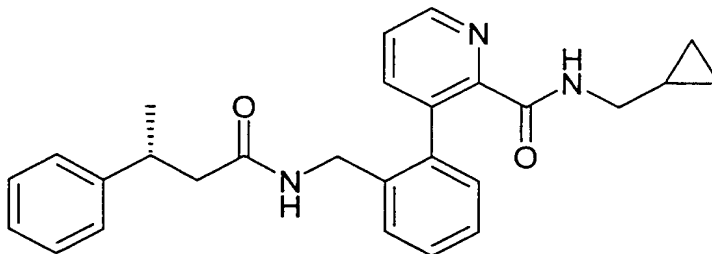
31		490 (M+1)
32		483 (M+1)
33		430 (M+1)
34		481 (M+1)
58		481 (M+1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung zu Amiden der Formel I

- 5 A) 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst, mit 1.2 eq (2.2 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Diisopropylethylamin und 1.2 eq. des Säurechlorids versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.
- 10 B) 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst, mit 1.2 eq (2.2 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Diisopropylethylamin, mit 1.2 eq. der

Säure und 1.2 eq. TFFH versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

- 5 Beispiel 35: 3-{2-(R)-[(3-Phenyl-butrylamino)methyl]-phenyl}-pyridin-2-carbonsäure cyclopropylmethylamid



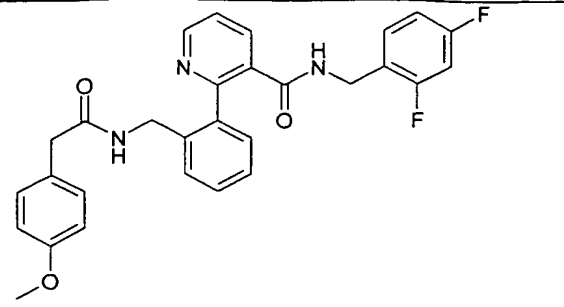
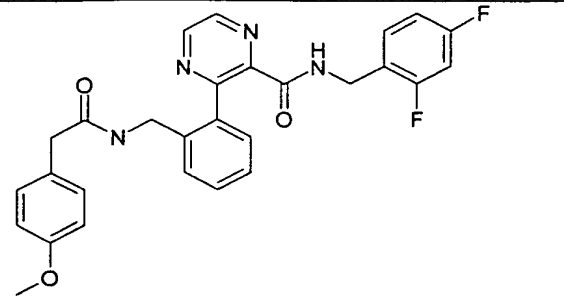
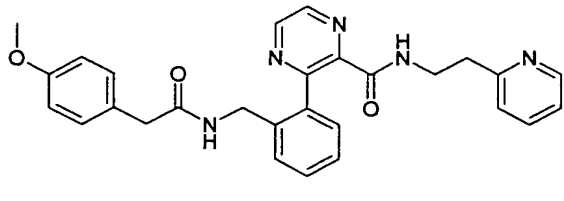
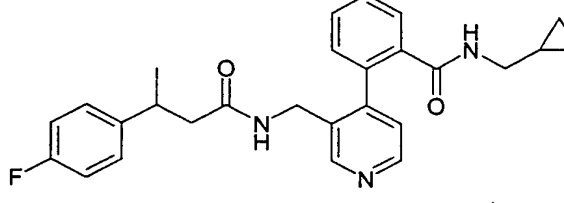
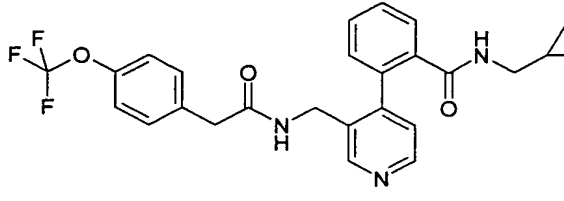
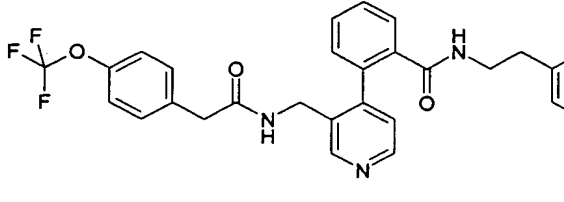
- 10 100 mg (0.35 mmol) 3-(2-Aminomethylphenyl)-pyridin-2-carbonsäure cyclopropylmethylamid wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit (0.43 mmol) Diisopropylethylamin, mit 70 mg (0.43 mmol) (R)-3-Phenylbuttersäure und 114 mg (0.43 mmol) TFFH versetzt und über Nacht gerührt. Es wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische
- 15 Phase wurde mit getrocknet, eingeeengt und per RP-HPLC gereinigt. Es wurden 150 mg (77%) der Verbindung nach Beispiel 55 in Form ihres Trifluoracetats isoliert. MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 428 (M + 1).

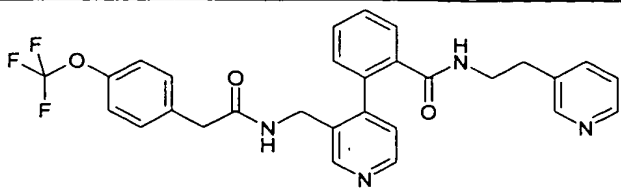
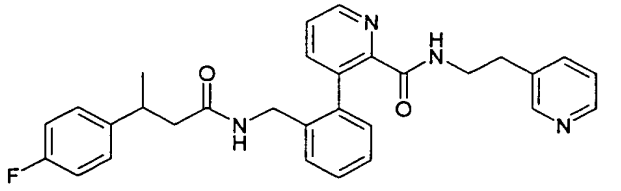
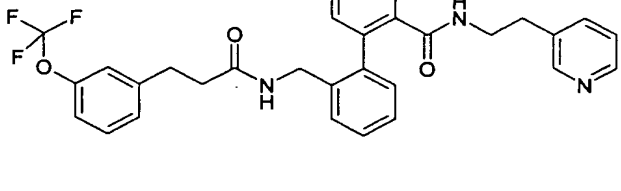
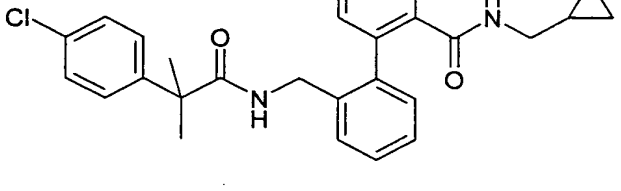
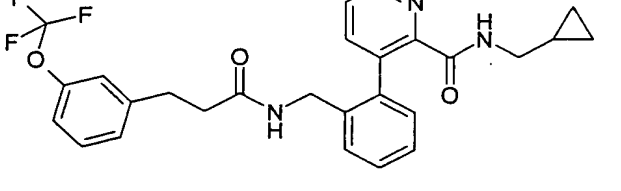
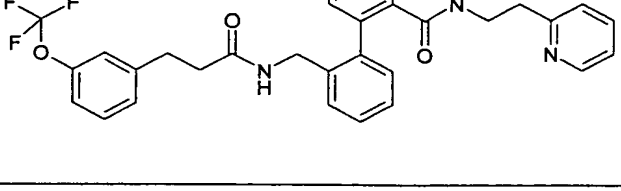
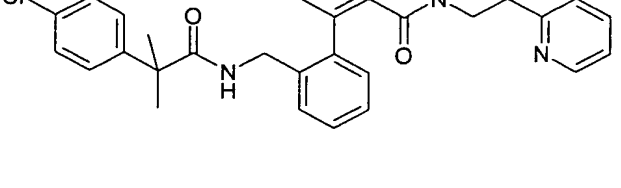
Weitere Beispiele gemäss der allgemeinen Arbeitsvorschrift A oder B:

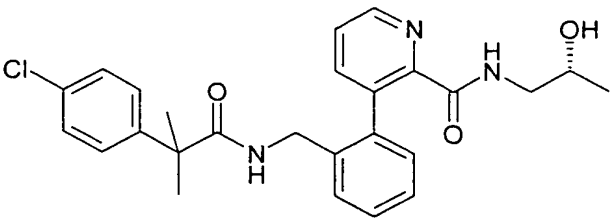
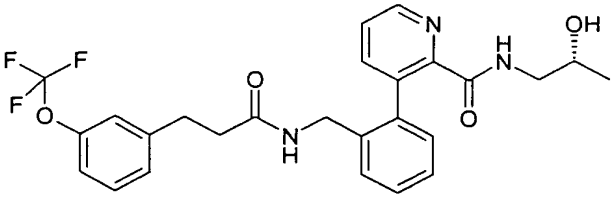
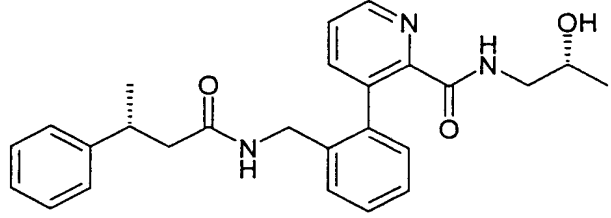
Beispiel	Struktur	Masse (ES <sup>+</sup> ) : m/z =
36		481 (M+1)

37		481 (M+1)
38		495 (M+1)
39		489 (M+1)
40		489 (M+1)
41		503 (M+1)
42		482 (M+1)
43		482 (M+1)
44		496 (M+1)

45	<p>Racemat</p>	497 (M+1)
46		464 (M+1)
47	<p>Racemat</p>	446 (M+1)
48		467 (M+1)
49		479 (M+1)
50		502 (M+1)

51		502 (M+1)
52		503 (M+1)
53		482 (M+1)
54		446 (M+1)
55		484 (M+1)
56		535 (M+1)

57		535 (M+1)
59		497 (M+1)
60		549 (M+1)
61		462 (M+1)
62		498 (M+1)
63		549 (M+1)
64		513 (M+1)

65		466 (M+1)
66		502 (M+1)
67		432 (M+1)

### Pharmakologische Untersuchungen

- 5 Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in *Xenopus* Oozyten expremiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus *Xenopus laevis* isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten in vitro synthetisierte Kv1.5 codierende RNA injiziert. Nach
- 11 - 7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden Voltage-Clamp Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-
- 10 Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt:
- 15 Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen



Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die

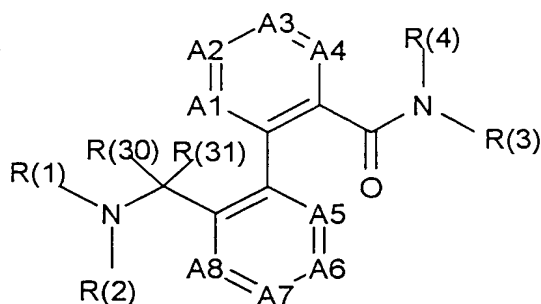
- 5 Hemmkonzentrationen  $IC_{50}$  für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen folgende  $IC_{50}$ -Werte bestimmt:

Beisp.	$IC_{50}$ [ $\mu$ M]	Bsp.	$IC_{50}$ [ $\mu$ M]	Bsp.	$IC_{50}$ [ $\mu$ M]	Bsp..	$IC_{50}$ [ $\mu$ M]
1	10	2	10	3	<100	4	<100
5	<100	6	<100	7	<100	8	<100
9	<100	10	inaktiv	11	inaktiv	12	<100
18	2.6	19	0.6	20	1.2	21	2
22	0.6	23	0.4	24	2.5	25	2.5
26	<100	27	9	28	9	29	7.6
30	10	31	<100	32	10	33	1.7
34	4.7	35	0.4	36	<100	37	<100
38	5.6	39	<100	40	<100	41	<100
42	<100	43	<100	44	6.7	45	0.5
46	2.7	47	3.1	48	2.4	49	0.9
50	10	51	<100	52	10	53	inaktiv
54	<100	55	3.8	56	6.1	57	10
58	0.7	59	3.2	60	3.1	61	1.7
62	1.8	63	1.8	64	0.9	65	<100
66	<100	67	<100				

## Patentansprüche

## 5 1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten:

- 10 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine dieser Gruppen Stickstoff bedeutet und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13);  
R(9), R(10), R(11) und R(12)

- 15 unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(15), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

- 25 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br,

- I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- 15 R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);  
y 0, 1, 2, 3 oder 4,  
wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;
- 20 R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 25 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
- 30

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl  
 unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3  
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3  
 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-  
 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl  
 und Methylsulfonylamino;

oder

10 R(3) CHR(18)R(19);  
 R(18) Wasserstoff oder C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben  
 definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) COOH, CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH<sub>2</sub>OH;

15 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-  
 CF<sub>3</sub> oder C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder  
 substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt  
 aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>,  
 OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>,  
 OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1,  
 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,  
 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

oder

30 R(3) und R(4)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine  
 Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt

sein kann;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino, wobei für den Fall, dass mehrere Reste A1 bis A8 die Bedeutung CR(5) haben, die Reste R(5) unabhängig voneinander definiert sind.

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(30) und R(31)

gemeinsam Sauerstoff oder eine Kette von 2 Methylengruppen

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine dieser Gruppen Stickstoff bedeutet und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13)

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4;

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl

und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind

oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br,

I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe,

NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy

mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

oder

R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH<sub>2</sub>OH;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-CF<sub>3</sub> oder C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(30) und R(31)

oder eine Kette von 2 Methylengruppen  
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

5

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2 mit der Einschränkung, dass A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten.

10

4. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 - 3 in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

15

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

20

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;

25

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

30

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit



3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  $\text{CF}_3$  oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOMe}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{COMe}$ ,  $\text{NH}_2$ , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff

10 R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(3)  $\text{CHR}(18)\text{R}(19)$ ;

R(18) Wasserstoff oder  $\text{C}_z\text{H}_{2z}\text{-R}(16)$ , wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

15 R(19)  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONR}(20)\text{R}(21)$ ,  $\text{COOR}(22)$  oder  $\text{CH}_2\text{OH}$ ;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen,  $\text{C}_v\text{H}_{2v}\text{-CF}_3$  oder  $\text{C}_w\text{H}_{2w}\text{-Phenyl}$ ,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOMe}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{COMe}$ ,  $\text{NH}_2$ , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

25 v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

30 R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOMe}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{COMe}$ ,  $\text{NH}_2$ , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder

Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl.

5 5. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 - 3, in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

10 R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder Methyl;

R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4;

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-

Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl;

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 5 mit der Einschränkung, dass A<sub>4</sub> Stickstoff bedeutet und A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub> und A<sub>8</sub> unabhängig voneinander CH oder CR(5), wobei mindestens 5 dieser Gruppen CH bedeuten.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, in der bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

$C_xH_{2x}-R(14)$ ;

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,  $CF_3$ , Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff;

R(3)  $C_yH_{2y}-R(16)$ ;

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6, C-Atomen,  $CF_3$ , Phenyl, oder Pyridyl

wobei Phenyl, und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl,  $CF_3$ , CN,  $COOMe$ ,  $CONH_2$ ,  $COMe$ ,  $NH_2$ , OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atome;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl.

8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten:

R(1)  $C(O)OR(9)$  oder  $COR(11)$ ;

R(9) und R(11)

unabhängig voneinander  $C_xH_{2x}-R(14)$ ;

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl;

wobei Phenyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

5

R(2) Wasserstoff;

R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,

10

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF<sub>3</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

15 R(4) Wasserstoff;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(30) und R(31)

Wasserstoff.

20

9. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

25 10. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon als Wirkstoff, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.

30 11. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments mit K<sup>+</sup>-Kanal-blockierender Wirkung zur Therapie und Prophylaxe von K<sup>+</sup>-Kanal mediierten Krankheiten.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von
- 5 Herzhrythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden können.
13. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur
- 10 Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-Arrhythmien.
14. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur
- 15 Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von supraventrikulären Arrhythmien.
15. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur
- 20 Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.
16. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur
- 25 Herstellung eines Medikamentes zur Terminierung von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern (Kardioversion).
17. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8
- 30 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines IKr-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.
18. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens

einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines IKs-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

5

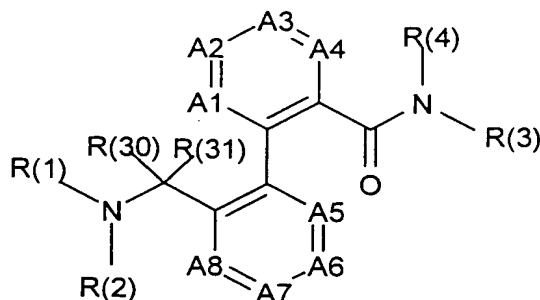
19. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines Beta-blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und

10 Zusatzstoffen.

## Zusammenfassung

- Ortho, ortho-substituierte stickstoffhaltige Bisarylverbindungen, Verfahren zu ihrer  
 5 Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

Verbindungen der Formel I



- 10 worin A1 bis A8, R(1), R(2), R(3), R(4), R(30) und R(31) die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, sind ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern  
 15 (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhoff-Flattern (atriales Flattern).